

Thesis

MUNICH

1964

1
34

Maßnahmen zur Bekämpfung des Hospitalismus

Brunhilde Franz



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER CHIRURGISCHEN ABTEILUNG DES KRANKENHAUSES
RECHTS DER ISAR IN MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. G. Maurer

**Maßnahmen
zur Bekämpfung des Hospitalismus**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Brunhilde Franz
aus Temeswar/Rumänien

München 1964

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	Prof. Dr. G. MAURER
Korreferent:	Prof. Dr. R. ZENKER
Dekan:	Prof. Dr. R. BACHMANN

Tag der mündlichen Prüfung: 16. 6. 64

MEINEN LIEBEN ELTERN
GEWIDMET

INHALTSVERZEICHNIS

A. EINLEITUNG

1. Definition des Hospitalismus (Staph. -Hospit.).
2. Hauptsächliche Vorkommen (operative Abteilung)
3. Entwicklung des Hospitalismus seit der vorantibiotischen Zeit bis jetzt.

B. METHODIK

I. Hygienische Maßnahmen

1. Aseptische Maßnahmen:
 - a) Organisation der Pflege und Schulung des Personals,
 - b) Auflockerung der Belegdichte,
 - c) Separierung von Infizierten,
 - d) Schutz des Personals vor Infektion durch entsprechende Kleidung.
2. Antiseptische Maßnahmen:
 - a) Desinfektion der Zimmer und Gegenstände,
 - b) Desinfektion der Raumluft,
 - c) Desinfektion der Betten, Matratzen, Decken,
 - d) Zentrale Sterilisation.

II. Bakteriologische Maßnahmen

1. Prä- und postoperative Kontrolle der Nasen-Rachen-Abstriche bei Operationspatienten,
2. Regelmäßige Kontrolle der Nasen-Rachen-Abstriche beim Personal,
3. Sanierung von Keimträgern,

III. Therapeutische Maßnahmen

1. Allgemeine Einschränkung und strengere Indikationsstellung des Antibiotica-Verbrauchs,
2. Verwendung weniger Antibiotica oder einer Antibiotica-Kombination,
3. Zeitweise vollständige Ausschaltung bestimmter Antibiotica,
4. Anwendung der Antibiotica nach vorhergehender Resistenzbestimmung,

5. Richtige Dosierung der Antibiotica,
6. Prophylaxe: Staphylococcenartigen.

IV. Ergebnisse der gezielten Antibioticaregie

1. Antibiotica-Plan mit Dauer der Anwendung,
2. Klinische und bakteriologische Ergebnisse,
3. Angabe der Resistenzverhältnisse nach den einzelnen Phasen.

C. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

1. Eingeschränkte Antibiotica-Anwendung oder einer Antibiotica-Kombination nach dem Prinzip der empfohlenen gezielten Antibioticaregie mit zeitweiser Ausschaltung bestimmter Antibiotica.
2. Verwendung von A-Kombinationen wegen ihres resistenzverzögernden Effektes und der Wirkungssteigerung.
3. Wechsel der Antibiotica in bestimmten Zeitabschnitten oder bei klinischen oder bakteriologischen Zeichen der Resistenzzunahme.
4. Ständige bakteriologische Kontrolle der Ärzte und des Pflegepersonals.

D. ZUSAMMENFASSUNG

Siehe unter Punkt C, 1, 2, 3, 4

E. LITERATUR

EINLEITUNG

Die 74. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie im Jahre 1957 beschäftigte sich als Hauptthema mit dem Problem des Staphylococcenhospitalismus. Seitdem sind zahlreiche Berichte in den medizinischen Fachzeitschriften erschienen, die sich den Aufgaben der Bekämpfung der Staphylococcenverseuchung in den Hospitälern widmen. Übereinstimmend wird der Hospitalismus definiert als eine Schädigung, die dem Patienten durch die Besonderheiten des Krankenhausaufenthaltes zugefügt wird. Der sogenannte "Staphylococcenhospitalismus" ist eine Infektion, die in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle durch *Micrococcus pyogenes aureus* hervorgerufen wird. Daneben kommt den Hausinfektionen durch gramnegative Erreger mit *Bacterium coli*, *Bacterium proteus* und *Bacterium pyoceaneum* eine geringere Bedeutung zu. Letztere finden sich häufig in urologischen Abteilungen, während in chirurgischen Häusern die pyogenen Staphylococcen und vor allem deren enterotoxische Stämme besonders gefürchtet sind. Die Durchbrechung von Haut und Schleimhaut bei dem chirurgischen Eingriff und die Schwächung der körperlichen Abwehr durch das Operationstrauma ergeben die infektionsfördernden Bedingungen, die den Hospitalismus ganz besonders zu einem Problem operativ tätiger Abteilungen machen (MAURER). Durch direkten oder indirekten Kontakt werden die Staphylococcen von den infizierten Wunden auf die Umgebung übertragen und im ganzen Krankenhaus verbreitet.

Seit der Einführung der Antibioticabehandlung hat sich jedoch das Gesicht des schon früher bekannten Staphylococcenhospitalismus gewandelt. Die Erreger der Hospitalinfektionen sind vor allem die gegen ein oder mehrere Antibiotica resistenten Keime, deren Anteil parallel dem Verbrauch der betreffenden Arzneimittel ansteigt. In der allmählichen Resistenzzunahme der Staphylococcen gegen die angewandten Antibiotica, vor allem gegen das Penicillin tauchten völlig neue Schwierigkeiten auf, die man längst überwunden zu haben glaubte.

Methodik:

Die erstrebte Ausschaltung des Staphylococcenhospitalismus basiert jedoch nur zum Teil auf therapeutischen Maßnahmen; seine Bekämpfung stellt in erster Linie wie auch LAMMERS betont, ein hygienisches Problem dar, mit dem erst sekundär bakterielle Fragen verknüpft sind, denn niemals kann die antibiotische Therapie die Desinfektion und andere hygienische Maßnahmen ersetzen (EYER, MAURER).

1.) Aus diesem Grund sind folgende hygienische beziehungsweise prophylaktische Maßnahmen erforderlich:

a) Asepsis. Strenge Einhaltung der Grundsätze der Organisation der Pflege und Schulung des Personals unter dem Gesichtspunkt: Vermeidung von Keimübertragungen, Auflockerung der Belegdichte von Krankenzimmern und Sälen und Einhaltung eines ausreichenden Bettenabstandes; denn überbelegte Zimmer erhöhen die Kontaktmöglichkeiten und behindern Pflege und Sauberhaltung. Besonders wichtig ist die Isolierung aller septischen Erkrankungen von den übrigen Patienten, die sich jedoch oft nur schwer durchführen läßt. Jede, auch die kleinste Wundinfektion sollte sofort auf eine septische Abteilung verlegt werden, um die Ausbreitung der Staphylococcen möglichst zu verhindern, allerdings ist dies häufig wegen der Überfüllung der Krankenhäuser nicht möglich. Es muß deshalb die Schaffung staubarmer Bedingungen zur Vermeidung der Staubinfektion und die Zimmerdesinfektion dafür sorgen, daß die Staphylococcenausbreitung nicht überhand nimmt. Aus diesem Grund soll auch das Bettenmachen auf den Stationen unterlassen werden und nur in einem sogenannten Bettenbahnhof erfolgen. Laufende bakteriologische Kontrollen der Zimmer, Einrichtungsgegenstände, Türklinken, Seife und eine Überprüfung der Reinigungsgeräte der Stationen sind erforderlich um den Staphylococcenbefall festzustellen. Wie schnell sich die Staphylococcen auf die Gebrauchsgegenstände (Nachtkästchen, Betten) ausbreiten, zeigte ein im Wachzimmer untergebrachter Patient mit Staphylococcenempyem, bei dem schon nach einem Tag nach der Unterbringung an sämtlichen Gebrauchsgegenständen dieselben Staphylococcen nachzuweisen waren, die bei ihm bakteriologisch gefunden wurden (die Resistenzteste zeigten denselben Hauskeim, der im Empyemeiter nachgewiesen wurde).

Der durchschnittliche Zeitraum, bis sich im Nasen-Rachen-Raum eines Patienten, der von außerhalb eingewiesen wurde, Staphylococcen nachweisen lassen, wenn die Patienten auf die am meisten betroffenen Stationen kommen, beträgt etwa ein bis zwei Tage. Die am meisten befallenen Stationen sind die sogenannten Wachstationen, auf denen alle größeren Eingriffe solange liegen, bis sie außer Gefahr sind.

Weiterhin ist es erforderlich, daß sich das Pflegepersonal und besonders das Personal des Operationssaals vor einer Ansteckung schützen; deshalb ist es notwendig, die Krankenhauskleidung möglichst häufig zu wechseln und in Operationssaalschleusen entsprechende Kleidung anzuziehen. Auf den septischen Stationen tätiges Personal darf den aseptischen Operationssaal selbstverständlich nicht betreten.

b) Antiseptische Maßnahmen:

Durch die starke Streuung von resistenten Staphylococcen ist auch eine gründliche, in angemessenen Zeitabständen oder bei Wechsel des Antibioticums vorgenommene Desinfektion der Flächen und Gegenstände des Raumes erforderlich und vor allem der Zimmer, in denen mit Staphylococcen befallene Patienten untergebracht waren. Dabei muß allerdings beachtet werden, daß Desinfektionsmittel in dicken Textilien, zum Beispiel Scheuertüchern, unwirksam werden. Dazu berichtet LAMMERS über erfolgversprechende Untersuchungen mit langwirkenden Oberflächen-Antiseptica aus der Gruppe der Dithiocarbamate, die in der Lage sind, Flächen und Gegenstände eines Raumes in den Zustand einer permanent bakteriziden Wirkung zu versetzen und so nachhaltig den Keimgehalt der Raumluft niedrig halten. Zusätzlich kann eine Desinfektion der Raumluft mit keimtötenden Wellenlängen des UV-Lichts und Aerosolen erfolgen. Eine weitere Methode besteht in der Filtration der Luft über Filter- und Ventilationsanlagen, die den Vorteil hat, daß auch die in der Luft befindlichen Staubteilchen entfernt werden (v. WASIELEWSKI). Eine ständige Desinfektion der Raumluft mit Triäthylenglykol bedarf erst noch der Erprobung, vor allem auch in Bezug auf Verträglichkeit durch Patienten und Personal.

Zur Luftdesinfektion der Operationssäle sei noch folgendes vermerkt: Es ist vorteilhaft, diese Räume unter leichtem Überdruck zu halten, so daß das Einströmen infektiöser Luft aus Fluren oder sogar Krankenzimmern vermieden wird. Eine Vollklimatisierung der Operationssäle und Verbandsräume ist ebenfalls von günstiger Wirkung (KIKUTH).

Zur Verhinderung der indirekten Kontaktinfektion durch Decken und Matratzen sollen antiseptische Kunststoffmatratzen oder Plastikhüllen für Matratzen Verwendung finden, da es sich gezeigt hat, daß trotz Desinfektion und UV-Bestrahlung nur die Oberfläche der Matratzen desinfiziert wird und die im Inneren befindlichen Staphylococcen beim erneuten Belegen nach oben herausgepresst werden (Feststellung bei der Untersuchung von Schlaraffia-Matratzen). Für Wolldecken ist Naßwäsche ungünstig, so sollte von der Trockenreinigung mit gleichzeitiger Desinfektion abgelöst werden. Für die Behandlung der Wäsche, die unbedingt in Wäschesäcken von den Stationen in die Wäscherei transportiert werden soll, sei noch hinzugefügt, daß eine Mindesttemperatur von 60 Grad erreicht werden muß, wenn die Abtötung der Staphylococcen gewährleistet sein soll.

Die Vorzüge einer zentralen Sterilisation brauchen hier nicht betont zu werden, sie sind genügend bekannt.

- 2.) Neben den hygienischen beziehungsweise prophylaktischen Maßnahmen, die aber bei der Vielfalt der Infektionsquellen, wegen der hohen physikalischen Bakterienresistenz und bestimmten unvermeidbaren Gegebenheiten im Krankenhaus nicht ganz lückenlos durchführbar sind, soll ein weiterer Punkt zur Einschränkung des Hospitalismus und zum Schutz der Patienten unbedingt befolgt werden und zwar handelt es sich um bakteriologische Kontrolluntersuchungen von Patienten und Personal, die laufend durchgeführt werden müssen, da sie die jeweilige Resistenzlage der Bakterien und den Stand der Staphylococcenverseuchung anzeigen.
- a) Es sollten prä- und postoperativ bakteriologische Untersuchungen des Nasen-Rachen-Raums der Patienten der Bauch- und Thoraxchirurgie, die zur Operation vorgesehen sind, durchgeführt werden. Finden sich pyogene Staphylococcen, so liegt eine latente Gefährdung des Patienten vor.

Folgende Tabelle soll die rasche Zunahme der Zahl der Keimträger unter den Operationspatienten zeigen:

Operationspatienten:

Laufend kontrolliert: 166 Patienten

Träger von *Staphylococcus pyogenes aureus*:

Vor Operation	28 %
8 Tage nach Operation	63 %
<u>Zunahme der Infizierten</u>	<u>35 %</u>

Stellt man dann nach der Operation die ersten klinischen Zeichen dieser Infektion fest, so können auf Grund der Resistenzlage des Bakterienstammes frühzeitig und damit erfolgreich die nötigen therapeutischen Maßnahmen ergriffen werden. Gerade bei den enterotoxischen Eigenschaften der Stämme ist diese Möglichkeit zum frühzeitigen gezielten Eingreifen oft von lebensrettender Bedeutung.

OEHRING und FUNK untersuchten die Toxinbildung von 185 resistenten (gegen Penicillin und Streptomycin beziehungsweise Chloramphenicol) oder sensiblen koagulase-positiven Staphylococcen-Stämmen zur Beantwortung der Frage, ob Korrelationen zwischen Resistenz und pathogenetischen Eigenschaften bestehen. Pathogene Staphylococcen besitzen zu 93 bis 96 % Alpha-Toxin, zu 11 bis 14,5 % Beta-Toxin und zu 97 % Gamma-Toxin. Es ergab sich, daß mit zunehmender Resistenz eine statistisch gesicherte Zunahme der Alpha-Toxinbildung nachweisbar war, während die Beta- und Gamma-Toxinproduktion gleichzeitig abnahm.

- b) Weiterhin muß das Personal auf den Stationen und im Operationssaal regelmäßig durch Nasen-Rachen-Abstriche auf Keimträger untersucht werden,

da sich häufig im Nasen-Rachen-Raum Staphylococcenansiedlungen finden, wovon auch die Operateure nicht verschont werden.

Die nachfolgende Tabelle zeigt das Ausmaß der Infektion beim Personal:

Personal:

Untersucht: 192 Personen

Träger von *Staphylococcus pyogenes aureus*:

Nasen-Rachen-Raum 19 %

Als Dauerkeimträger müssen gelten 7 %

Haut (Handgelenk) 8 %

Bei den Kontrolluntersuchungen des Personals fanden sich 19 beziehungsweise 8 % infiziert, wobei das am stärksten exponierte Personal (zum Beispiel Wachstation und septische Stationen) am meisten betroffen war.

Erklärend zu diesen Untersuchungen sei noch bemerkt:

1) Alle Angaben beziehen sich nur auf Stämme von *Staphylococcus pyogenes aureus*, die einen positiven Plasmakoagulasetest lieferten, also als pathogene Staphylococcen zu werten sind.

2) Dem Begriff "resistent" liegt zugrunde eine in vitro Unempfindlichkeit der Keime gegenüber Antibiotica-Konzentrationen, die dem Antibiotica-Spiegel im Organismus bei normaler Dosierung entsprechen. Die Deutung der Ergebnisse von Empfindlichkeit und Resistenz eines Keimes sind in Relation zu den Blut- und Gewebsspiegel zu setzen (LINZENMEIER).

Der folgende Bericht gibt noch genaueren Aufschluß über den Staphylococcenbefall bei Ärzten, Personal und Gegenständen bestimmter Räume.

So zeigt ein Bericht aus dem Bakteriologischen Institut des Krankenhauses re. d. Isar über die Untersuchung auf *Staphylococcus pyogenes aureus* bei Ärzten, Personal, dem Wachzimmer und den Vorbereitungsräumen Station 1/3 und 1/6 Thoraxchirurgie vom 22.1. bis 25.1.62 folgende Ergebnisse: (LIEBERMEISTER)

Wachzimmer: An Einrichtungsgegenständen, Pflege- und Behandlungsutensilien verschiedener Art wurde *Staphylococcus pyogenes aureus* gefunden; es handelte sich dabei um plasmakoagulasepositive Keime, die einheitlich resistent gegenüber allen üblichen Antibiotica, ausgenommen Kanamycin, waren. Die von Patienten mit dem klinischen Bild einer Schädigung durch Staphylococcen-Enterotoxin isolierten Staphylococcen zeigten dasselbe Antibiogramm.

Bei Schwestern und Hausmädchen des Wachzimmers wurden aus Rachen und

Nase ebenfalls plasmakoagulasepositive Staphylococcen isoliert. Diese Keime zeigten jedoch ein anderes Resistenzbild (empfindlich gegen eine größere Anzahl von Antibiotica), sind also nicht gleichen Ursprungs wie die vorher erwähnten Keime. Zwei Schwestern wiesen an den Händen jedoch Keime mit der erwähnten weitgehenden Resistenz auf.

Thoraxchirurgie: Die in den Vorbereitungsräumen der Station 1/3 und 1/6 durchgeführten Abstriche von jeweils 20 verschiedenen Gegenständen hatten ein negatives Ergebnis. Diese Räume sind also nicht in annähernd gleichem Maß mit Staphylococcen verseucht. Von Ärzten und Angestellten der Stationen beherbergten von 27 untersuchten Personen 15 Staphylococcus pyogenes aureus, fast alles jedoch gegenüber den üblichen Antibiotica gut empfindliche Stämme. Der untersuchte Personenkreis ist also nicht Träger der resistenten Hausstaphylococcen.

Vielfache Erfahrung hat aber gezeigt, daß gelegentlich nur wenige Infektionsquellen - seien es Patienten oder Personal - für die Persistenz von Staphylococceninfektionen auf einzelnen Stationen verantwortlich sind.

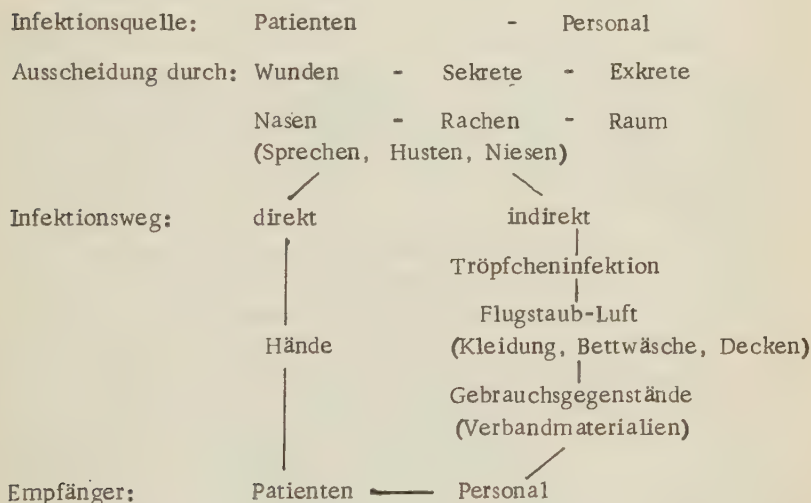
- c) Ein größeres Problem als die Erkennung der sogenannten Keimträger ist ihre Sanierung, die aber unbedingt durchgeführt werden muß, da GRÜN mit Hilfe neuerer serologischer Differenzierungsverfahren für Staphylococcen an Hand einer gesicherten Beobachtung deutlich machen konnte, welche große Bedeutung Keimträger als Infektionsquelle für den Hospitalismus besitzen. In diesen Fällen wäre ein entsprechender Urlaub angezeigt, kann aber bei dem Personalmangel, der teilweise herrscht, nicht immer gewährleistet werden. Im Krankenhaus re. d. Isar ging man deshalb in letzter Zeit dazu über, die Keimträger mit Stapenor, einem neuen Penicillinpräparat von BAYER zu behandeln. Es gelingt mit diesem Präparat im wesentlichen die Keimträger innerhalb von 2 - 3 Tagen keimfrei zu machen. LAMMERS empfiehlt zur Keimträgersanierung vor allem eine Stärkung der Abwehrkraft der normalen Flora, eine unspezifische Reizkörpertherapie und intravenöse Injektionen hoher Vitamin C-Dosen.

Es ist selbstverständlich Keimträger, solange sie nicht vollständig saniert sind, vor allem aus den aseptischen Operationsräumen und den zugehörigen Stationen zu entfernen und sie keinen Dienst bei Frischoperierten versehen zu lassen.

Abschließend sei noch hingewiesen auf die bakteriologische Kontrolle des Ventilationssystems, der Sauerstoffanlage, der Klimaanlage und der Gebrauchsgegenstände der Operationssäle und die Desinfektion der Anästhesie-

geräte (JACOBY, ZIEGLER, GARVIN). Besonders zu achten ist auf die jedesmalige Reinigung von Narkoseapparaten, Endotrachealtuben und vor allen Dingen auch Sauerstoffgeräten und Beatmungsgeräten verschiedenster Art. Selbst das Wasser zur Anfeuchtung des Sauerstoffs sollte steril sein. Es muß jeden Tag erneuert werden. Der Anfeuchter muß nach jeder Verwendung und jeden Tag sterilisiert werden. Zur Reinigung sollte nicht nur Wasser, sondern auch einer der modernen Schmutzlöser (Detergentien) verwendet werden und außerdem ein Antisepticum. Bei der Aufbewahrung sollten die Narkose- und Sauerstoffgeräte trocken und sauber sein. Für In- und Transfusionen sollten sogenannte "Einmalgeräte" verwendet werden, die in steriler Verpackung ankommen und nach Gebrauch vernichtet werden.

Abschließend wird noch einmal eine Übersicht des möglichen circulus vitiosus der Infektion gegeben.



Nach KLIEWE und ALBRECHT (mod.)

- 3.) Als weitere wichtige Maßnahme zur Bekämpfung des Hospitalismus ist die gezielte, kontrollierte Antibiotica-Anwendung zu nennen. Die Therapie der Staphylococcen-Infektion erfordert heute mehr denn je vor allem eine sachgemäße Auswahl des Antibioticums und außerdem eine möglichst maximale Dosierung, da es sich gezeigt hat, daß die bisher geübte Therapie nicht ausreicht, um die Resistenz der Keime und damit den Hospitalismus bannen; auch ist erwiesen, daß die willkürliche, wechselnde und steigende

Antibiotica-Anwendung parallel geht mit einer ständigen Zunahme resistenter Bakterienstämme (MARGET, MAURER, STEHR). Zur Verhütung des Hospitalismus betont auch ZENKER die Beschränkung der Antibiotica auf das notwendige Maß, sowohl in der Klinik als auch in der täglichen Praxis. Er weist in diesem Zusammenhang noch darauf hin, daß bei Antibioticagaben die gleichzeitige Verabreichung anderer Medikamente möglichst vermindert werden sollte, da zum Beispiel Nebennierenrinden-Hormone die natürlichen Abwehrmaßnahmen des Organismus, insbesondere des Mesenchyms bremsen.

Der Mechanismus der Resistenzentwicklung kann auf verschiedene Weise vor sich gehen (WIEDEMANN, HEILMEYER). Es können beispielsweise penicillinzerstörende Fermente (Penicillinase) gebildet werden oder die blockierte Stoffwechselreaktion wird durch eine andere umgangen oder die Permeabilität der Zellmembran für das betreffende Antibioticum nimmt ab.

Gleichzeitig mit dem Resistentwerden gegen ein zur Behandlung eingesetztes Antibioticum werden sehr viele Bakterien auch resistent gegen ein anderes, mit dem sie nicht in Berührung stehen. Diese Erscheinung ist als Kreuzresistenz bezeichnet worden. Sie besteht hauptsächlich zwischen chemisch verwandten Antibiotica, beispielsweise zwischen Oleandomycin und Erythromycin.

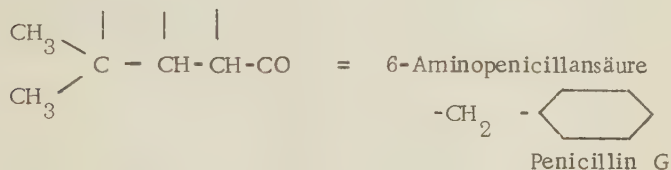
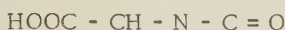
Das Resistentwerden beruht gerade bei den Staphylococcen nicht auf einer Adaptation, sondern auf einer Selektion von spontan entstehenden Mutanten. Der Resistenzgrad wird zunächst gering sein; allerdings kann durch weitere Selektion und Vermehrung von mutierten Bakterienzellen sowie durch das Auftreten weiterer Mutationen eine Steigerung der Resistenz stattfinden. Vor allem an Erythromycin läßt sich nachweisen, daß die Resistenz gegenüber dem Antibioticum mit der Häufigkeit seiner Anwendung zunimmt. So hat das 1955 in die Therapie eingeführte Antibioticum Erythromycin in den folgenden vier Jahren seine Wirksamkeit gegen Staphylococcus pyogenes aureus um 24 % eingebüßt; es hat sich jedoch gezeigt, daß die Zahl der resistenten Stämme in dem Maß abgenommen hat wie die Erythromycin-Applikation eingeschränkt wurde.

Besonders bedauerlich ist die Resistenzentwicklung der Staphylococcen gegenüber dem so hochwertigen und atoxischen Antibioticum Penicillin. Während 1945 bis 1946 in Deutschland noch nahezu 100 % der Staphylococcenstämme penicillinsensibel waren, sind es heute höchstens 20 %.

Interessant sind in diesem Zusammenhang die Ergebnisse der erst kurzfristig angewandten halbsynthetischen Penicilline Baycillin, Binotal und

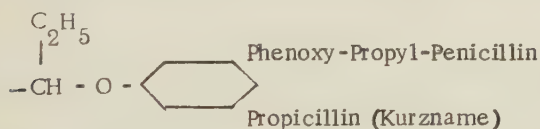
Stapenor.

Über die Chemie der neuen Penicilline sei nur kurz angeführt, daß die 6-Aminopenicillansäure der Stammkörper aller Penicilline ist. Diese als Basis für die technische Herstellung einer ganzen Reihe von halbsynthetischen Penicillinen gefundene Säure wurde 1959 von BATCHELOR und Mitarbeitern in den Nährbrühen des *Penicillium chrysogenum* nachgewiesen und daraus isoliert. Heute gelingt es, die Aminopenicillansäure aus dem leicht zugänglichen Penicillin G herzustellen.



Das Wirkungsspektrum der neuen Penicilline liegt im Bereich der schon bisher bekannten. Der Vorteil der neuen halbsynthetischen Penicilline ergibt sich zum Teil aus den verbesserten Resorptions- und Diffusionsverhältnissen, der erhöhten Säurestabilität und vor allem ihrer Eigenschaft nicht mehr durch die Penicillinase der verschiedenen Keimarten - insbesondere von Staphylococcen - inaktiviert zu werden.

Baycillin (BAYER 5395) orales Penicillin.



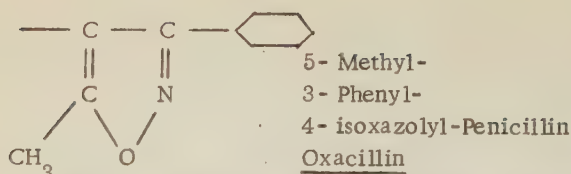
Baycillin zeigt einen raschen und hohen Anstieg des Serum- und Gewebespiegels und eine relative Penicillinase-Festigkeit, wodurch eine Wirkung auch gegen oft resistente Staphylococcen besteht.

Binotal (BAYER 5427) Breitspektrum-Penicillin



wirkt als Breitbandantibiotikum gegen grampositive und gramnegative Keime, darf aber nur gezielt angewandt werden, da es durch die Penicillinase inaktiviert wird. Vorteilig ist die fehlende Kreuzresistenz gegenüber den bisherigen Breitspektrum-Antibiotica und die fehlende Toxizität.

Stapenor (Ab 1400)



schließlich ist durch seine große Penicillinase-Stabilität vor allem gegen Keime mit der Fähigkeit Penicillinase oder ein anderes Penicillin- inaktivierendes Enzym zu bilden wirksam.

Eine anfangs März 1963 durchgeführte bakteriologische Kontrolluntersuchung ergab folgende Resistenzlage der Staphylococcen gegenüber den neuen Penicillinen.

Baycillin	50 %
Binotal	50 %
Stapenor	0 %

Die 50 % Resistenzquote der Staphylococcen gegenüber Binotal ist keineswegs überraschend, da es durch die Penicillinase inaktiviert wird. In der Wirkungsintensität keineswegs besser als das herkömmliche Penicillin erwies sich Baycillin. Beide Antibiotica sind nur noch zur Hälfte gegenüber den Staphylococcen wirksam. Sehr bemerkenswert dagegen ist die 100 %ige Empfindlichkeit der Staphylococcen gegen Stapenor.

Die Sensibilität der Staphylococcen gegenüber Tetracyclin ist inzwischen von 100 % auf etwa 40 - 50 % abgesunken und gegenüber Chloramphenicol von 100 % auf 90 %.

Diese Erkenntnisse bestätigen die in letzter Zeit oft erhobene Forderung einer Einschränkung der Antibioticaanwendung und strengeren Indikationsstellung sowie einer gezielten Therapie nach vorausgegangener Resistenzbestimmung. Ausnahmen bilden dringende Fälle, bei denen das Ergebnis der Resistenzbestimmung nicht abgewartet werden kann. Besondere Beachtung verdient bei der Anwendung von Antibiotica auch die richtige Dosierung, da eine zu niedrig dosierte und verschleppte Anwendung zu einer Resistenzzunahme führen kann. Durch die hohe Antibioticadosierung können nicht nur gute Erfolge gegenüber sensiblen Staphylococcen erzielt werden, sondern es werden auch Infektionen, die durch mäßig empfindliche oder relativ resistente Stämme verursacht sind, beherrscht.

Trotz der oben angeführten Gesichtspunkte ist nicht sicher mit einer Verhinderung der Resistenzzunahme zu rechnen; es konnte jedoch auf der chirurgischen Abteilung im Krankenhaus re. d. Isar durch eine Antibio-

ticaregie eine günstige Beeinflussung der Resistenzlage erreicht werden (LECHNER). Man versteht darunter die wechselweise, zeitweilige Ausschaltung bestimmter Antibiotica bei gleichzeitiger Verwendung geeigneter Antibiotica-Kombinationen, deren zwei Antibiotica keine Kreuzresistenz aufweisen.

Eine ähnlich eingeschränkte Antibiotica-Therapie führte ROEMER über zwei Jahre in der Tübinger Frauenklinik durch, indem er nur noch zwei Antibiotica verwendete und ein drittes als Notfallpräparat bereithielt und dabei feststellte, daß eine Resistenzzunahme verhindert und trotzdem gute klinische Erfolge erzielt wurden.

Vorschläge die Resistenzzunahme auf diese Art und Weise einzuschränken, machten auch neuerdings STAUB und GSELL, von Boe wiederholt: man sollte in den Krankenhäusern das "Routine-Antibioticum" - meistens Penicillin - für längere Zeit ausschalten und durch andere Chemotherapeutica ersetzen, um dadurch den Bestand an resistenten "Haus-Staphylococcen" herabzudrücken.

- 4.) Nachfolgend sollen nun die klinischen und bakteriologischen Ergebnisse der 10-phasigen Antibioticaregie vom August 1957 bis Dezember 1962 dargelegt werden sowie die verschiedenen Werte der Resistenzbestimmungen in den einzelnen Phasen. Zunächst eine Aufstellung der Antibiotica, die in den jeweiligen Phasen gegeben wurden und die Dauer ihrer Anwendung:

Reihenfolge der einzelnen Phasen der Schaukelmedikation.

1. Phase:

Dauer:	3. August 1957	bis	30. April 1958
<u>Hauptantibioticum:</u>	Sigmamycin.		
Reservepräparat:	Chloramphenicol.		
Notfallpräparat:	Soframycin, Neomycin, Mycostatin.		

2. Phase:

Dauer:	1. Mai 1958	bis	13. Juli 1958
<u>Hauptantibioticum:</u>	Penicillin-Streptomycin (Cobiotic)		
Reservepräparat:	Chloramphenicol.		
Notfallpräparat:	Neomycin, Sofromycin, Mycostatin.		

3. Phase:

Dauer:	1. August 1958	bis	8. Februar 1959
<u>Hauptpräparat:</u>			Penicillin-Streptomycin. } freie Antibio- und Sigmamycin. } ticawahl
Reservepräparat:			Chloramphenicol.
Notfallpräparat:			Neomycin, Sofromycin, Mycostatin.

4. Phase:

Dauer:	9. Februar 1959	bis	31. Mai 1959
<u>Hauptantibioticum:</u>			Penicillin-Streptomycin.
Reservepräparat:			Chloramphenicol.
Notfallpräparat:			Kanamycin.

5. Phase:

Dauer:	1. Juni 1959	bis	28. Februar 1960
<u>Hauptantibioticum:</u>			Oleandomycin.
Reservepräparat:			Sigmamycin.
Notfallpräparat:			Kanamycin.

6. Phase:

Dauer:	1. März 1960	bis	9. Juli 1960
<u>Hauptantibioticum:</u>			Chloramphenicol.
Reservepräparat:			Penicillin.
Notfallpräparat:			Kanamycin.

7. Phase:

Dauer:	10. Juli 1960	bis	28. Februar 1961
<u>Hauptantibioticum:</u>			Terravenös.
Reservepräparat:			Sigmamycin und Oleandomycin.
Notfallpräparat:			Kanamycin.

8. Phase:

Dauer:	1. März 1961	bis	14. September 1961
<u>Hauptantibioticum:</u>			Oleandomycin und Chloramphenicol beziehungsweise Kombination der beiden.
Notfallpräparat:			Kanamycin.

9. Phase:

Dauer:	15. September 1961	bis	14. Dezember 1961
<u>Hauptantibioticum:</u>			Sigmamycin und Oleandomycin.
Notfallpräparat:			Kanamycin.

10. Phase:

Dauer: 15. Dezember 1961 bis 1. Dezember 1962
Hauptantibioticum: Ampicillin, Oxacillin
Reservepräparat: Sigmamycin.

Die durchschnittliche Behandlungsdauer bei den einzelnen Patienten betrug acht Tage oder darunter; traten Komplikationen auf, zum Beispiel Sekundärheilung, Pneumonie etc. betrug sie etwa 2 Wochen. In der Unfallchirurgie wurde bei komplizierten Frakturen der Extremitäten oder des Schädels das Antibioticum durchschnittlich zwei bis drei Wochen verabreicht.

Die Dosierung von Sigmamycin betrug in der Regel 2 x 500 mg täglich in zwei Infusionen mit 500 ccm physiologischer Kochsalzlösung oder 5 %iger Laevuloselösung. Sobald die Patienten in der Lage waren, Nahrung zu sich zu nehmen, wurde Sigmamycin in Kapseln verabreicht, und zwar achtsundlich 2 Kapseln zu 250 mg = 1,5 g pro die.

Die angewandten Tagesdosen bei den neuen Penicillinen betrugen:

BAYCILLIN: 1 - 2 Mill. Einheiten verteilt auf 4 Gaben, peroral

BINOTAL: 1,5 - 2,5 g verteilt auf 3 Gaben, peroral

STAPENOR: 1,5 - 2,0 g intravenös als Dauertropf oder intramuskulär oder
2,0 - 3,0 g verteilt auf 4 Gaben, peroral.

Infolge der fehlenden Toxizität der neuen Penicilline gibt es - in Grenzen - keine Überdosierung.

4.) Ergebnisse:

Während der 10 Phasen wurden 4122 Patienten aus der Bauchchirurgie, Unfallchirurgie und septischen Chirurgie mit Antibiotica behandelt und folgende Ergebnisse erzielt.

1. Phase:

Klinische Ergebnisse:

- a) Abnahme der Wundinfektion von 15 % im Vorjahr auf 1,5 %.
- b) Abnahme der Mortalität der Peritonitisfälle von 15 % auf 6 %.
- c) Geringerwerden der postoperativen Enterocolitis.

Bakteriologische Ergebnisse:

- a) Abnahme der Tetracyclin- und Streptomycin-resistenten Staphylococcen. Interessant ist, daß unter der ausschließlichen Verwendung von Sigmamycin bei 824 allgemein-chirurgischen Fällen nur achtmal sigmamycinresistente Staphylococcen im Wundabstrich gefunden wurden.

2. Phase:

Klinische Ergebnisse:

- a) Zunahme der Wundinfektionen auf 9,3 %.
- b) Anstieg der Letalität bei Peritonitis auf 16,6 %,
- c) kein tödlicher Fall von Enterocolitis.

Bakteriologische Ergebnisse:

- a) Rückgang der Tetracyclin-Sensibilität,
- b) leichter Anstieg der Erythromycin- und Oleandomycin-Resistenz.

In dieser Phase wurde zusätzlich besonders bei bauchchirurgischen Komplikationen die Anwendung eines Breitspectrum-Antibiotikums erforderlich. Bei diesen Fällen wurde Chloramphenicol verabreicht.

3. Phase:

Klinische Ergebnisse:

- a) Leichter Anstieg der Wundinfektionen auf 11,5 %,
- b) Anstieg der Letalität bei Peritonitis auf 18,1 %,
- c) häufigeres Auftreten der postoperativen Enterocolitis mit einem tödlichen Ausgang.

Dabei fanden sich fünfmal gegen das verwendete Antibioticum resistente Staphylococcen im Stuhl. Nach Resistenzprüfung konnte in diesen Fällen durch Chloramphenicol eine Besserung beziehungsweise Heilung erzielt werden.

Die Mehrzahl der nachgewiesenen resistenten Staphylococcen konzentrierte sich auf die zwei Wachstationen. Es trat daher der Verdacht auf, daß hier irgendwelche Streuherde bestanden. Tatsächlich wurden durch bakteriologische Kontrollen unter den Ärzten und dem Pflegepersonal eine Reihe von Keimträgern ermittelt und ausgeschaltet.

Bakteriologische Ergebnisse:

Bedeutender Anstieg der Penicillin-Streptomycin-Resistenz, ein Anstieg der Tetracyclin- und Oleandomycin-Resistenz um mehr als das Doppelte. Nachdem also durch diese vielseitige Antibioticatherapie eine wesentliche Verschlechterung der Resistenzlage und der klinischen Ergebnisse eingetreten war, wurde in der 4. Phase nach dem Prinzip der Schaukeltherapie wieder nur ein Antibioticum verwendet.

4. Phase:

Klinische Ergebnisse:

- a) Abnahme der Wundinfektionen bis 9,04 %,
- b) Erheblicher Anstieg der Letalität bei Peritonitis auf 31,3 %,
- c) Zunahme der postoperativen Enterocolitis mit zwei tödlich verlaufenden

Fällen. In sechs Fällen trat postoperativ eine Enterocolitis auf mit Durchfällen, dabei fanden sich viermal gegen Chloramphenicol resistente Staphylococcen im Stuhl. Es muß allerdings betont werden, daß bei den tödlich verlaufenden Fällen entweder eine allgemeine oder örtliche Peritonitis vorlag.

Bakteriologische Ergebnisse:

- a) Deutliche Abnahme der Penicillin-Streptomycin-Resistenz,
- b) Ganz erhebliche Abnahme der Tetracyclin- und Oleandomycin-Resistenz, besonders eindrucksvoll beim Oleandomycin.
- c) Zunahme der Chloramphenicol-Resistenz auf 28,5 % innerhalb von nur vier Monaten.

5. Phase:

Klinische Ergebnisse:

- a) Abnahme der Wundinfektionen auf 5,04 %,
- b) Abnahme der Letalität bei Peritonitis auf 14,2 %,
- c) Zunahme der postoperativen Enterocolitis, die in 9 Fällen auftrat; dabei fanden sich in 5 Fällen gegen das verwendete Antibioticum resistente Staphylococcen im Stuhl. Ein Fall verlief tödlich.

Bakteriologische Ergebnisse:

- a) Anstieg der Penicillin-Streptomycin-Resistenz und der Tetracyclin- und Oleandomycin-Resistenz,
- b) deutliche Abnahme der Chloramphenicol-Resistenz.

6. Phase:

Klinische Ergebnisse:

- a) Leichter Anstieg der Wundinfektionen auf 6,6 %,
- b) Abnahme der Letalität bei Peritonitis in geringem Maß auf 13,3 %,
- c) Abnahme der postoperativen Enterocolitis, sie trat nur in zwei Fällen auf, der eine davon verlief tödlich.

Bakteriologische Ergebnisse:

- a) geringere Abnahme der Penicillin- und Streptomycin-Resistenz,
- b) Anstieg der Chloramphenicol-Resistenz,
- c) Bedeutende Abnahme der Tetracyclin- und Oleandomycin-Resistenz und der Erythromycin-Resistenz.

7. Phase:

Klinische Ergebnisse:

- a) Bedeutende Abnahme der Wundinfektionen auf 1,71 %,
- b) leichter Anstieg der Letalität bei Peritonitis auf 16,1 %,
- c) kein Fall von tödlicher Enterocolitis.

Bakteriologische Ergebnisse:

- a) unveränderte Penicillin- und Streptomycin-Resistenz, ebenso unveränderte Chloramphenicol- und Tetracyclinresistenz,
- b) erstaunliche Abnahme der Erythromycin- und Oleandomycin-Resistenz auf 0 %.

8. Phase:

Klinische Ergebnisse:

- a) Weitere Abnahme der Wundinfektionen auf 0,8 %,
- b) geringe Abnahme der Letalität bei Peritonitis auf 14,8 %,
- c) kein Fall von postoperativer Enterocolitis,
- d) zwei Fälle von Staphylococcenpneumonie, von denen der eine tödlich ausging.

Bakteriologische Ergebnisse:

- a) Im wesentlichen unveränderte Penicillin- und Streptomycin-Resistenz,
- b) geringer Anstieg der Chloramphenicol- und der Tetracyclin-Resistenz,
- c) bedeutende Zunahme der Erythromycin- und Oleandomycin-Resistenz.

9. Phase:

Klinische Ergebnisse:

- a) Leichte Zunahme der Wundinfektionen auf 2,8 %,
- b) geringe Zunahme der Letalität bei Peritonitis auf 19,3 %,
- c) zwei tödliche Fälle von postoperativer Enterocolitis, wobei in einem Fall eine Peritonitis vorlag; beidesmal fanden sich gegen das gegebene Antibioticum resistente Staphylococcen im Stuhl. In beiden Fällen wurde das neue Penicillinpräparat Stapenor angewandt, es konnte aber trotzdem keine Heilung erzielt werden.

Bakteriologische Ergebnisse:

- a) Geringe Zunahme der Penicillin- und Streptomycin-Resistenz, ebenso der Tetracyclin- und Oleandomycin-Resistenz und der Erythromycin-Resistenz.
- b) Geringe Abnahme der Chloramphenicol-Resistenz.

10. Phase:

Klinische Ergebnisse:

- a) Geringe Abnahme der Wundinfektionen,
- b) geringe Abnahme der Letalität bei Peritonitis,
- c) kein Fall von tödlicher Enterocolitis.

Bakteriologische Ergebnisse:

Resistenzlage von Staphylococcus aureus am 7.3.63:

(Nasen- und Rachenabstriche von Patienten auf den Wachstationen)

Sulfanilamid	100	%
Penicillin	50	%
Streptomycin	42,3	%
Leukomycin	11,5	%
Tetracyclin	34,6	%
Erythromycin	15,3	%
Oleandomycin	15,3	%
Kanamycin	0	%
Binotal	50	%
Baycillin	50	%
Stapenor	0	%

Während Stapenor voll wirksam blieb, ist im Beobachtungszeitraum von einem Jahre die Resistenzquote von Binotal und Baycillin auf 50 % angestiegen. Interessanterweise hat jedoch der Einsatz dieser neuen Penicilline die Resistenzlage der nicht verwendeten und auch verwendeten Antibiotica ganz erstaunlich verbessert. Wie aus der Kurve ersichtlich wird, ist die Resistenz der Staphylococcen gegenüber Chloramphenicol ganz beträchtlich und gegenüber Tetracyclin und sogar Penicillin erfreulich zurückgegangen.

Klinische Ergebnisse der 9-phasigen Schaukeltherapie.

	Wundinfektionen	Letalität bei Peritonitis	Letale Fälle von Enterocolitis
1. Phase:	1,5 %	6 %	0
2. Phase:	9,3 %	16,6 %	0
3. Phase:	11,5 %	18,1 %	1
4. Phase:	9,04 %	31,03 %	2
5. Phase:	5,04 %	14,2 %	1
6. Phase:	6,6 %	13,3 %	2
7. Phase:	1,7 %	16,1 %	1
8. Phase:	0,8 %	14,8 %	0
9. Phase:	1,6 %	19,3 %	2
10. Phase:	1,3 %	18,5 %	0

Unter den Komplikationen, wie Wundinfektion, Peritonitis, postoperativer Parotitis oder Pneumonie soll die durch Staphylococcen hervorgerufene intestinale Superinfektion an dieser Stelle noch etwas näher erörtert werden, denn sie weist eine besonders hohe Mortalität auf und kann sowohl diagnostisch als auch therapeutisch Schwierigkeiten bereiten, wie das eine ausführliche Arbeit von BERNETT zu diesem Thema zeigt.

Unter der Wirkung eines Breitspectrum-Antibioticums kann es zur Hemmung oder Zurückdrängung der normalen Darmflora kommen, wodurch die Ausbreitung therapieresistenter Staphylococcen im Darm selektiv begünstigt wird. Durch Resorption dieser Staphylococcenenterotoxine kann ein akut bedrohliches Krankheitsbild entstehen. Bezeichnenderweise tritt diese Komplikation fast ausschließlich nach Laparotomien auf, ganz selten einmal nach einer Thoracotomie. Die Mortalität liegt bei 50 %. Die meisten und schwersten Fälle treten nach Tetracyclingaben auf (siehe Kurve Phase 3, 5, 7, 9, S. 25). Verglichen mit anderen Antibiotica ist die Tetracyclinausscheidung im Darm besonders hoch, was die Hemmung der Darmflora begünstigt.

Da es verschiedene Verlaufsformen der Staphylococcenenteritis gibt, kann es dabei leicht zu Fehldiagnosen kommen.

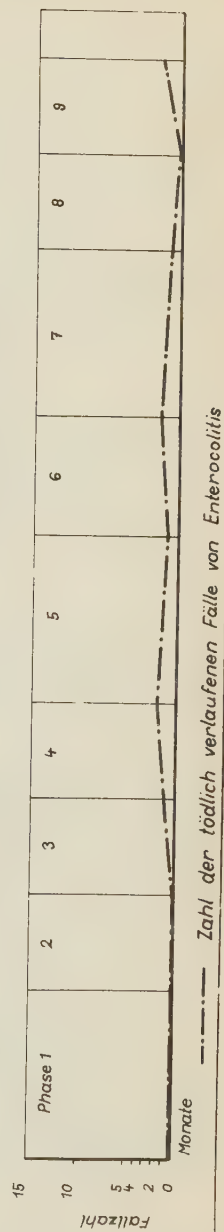
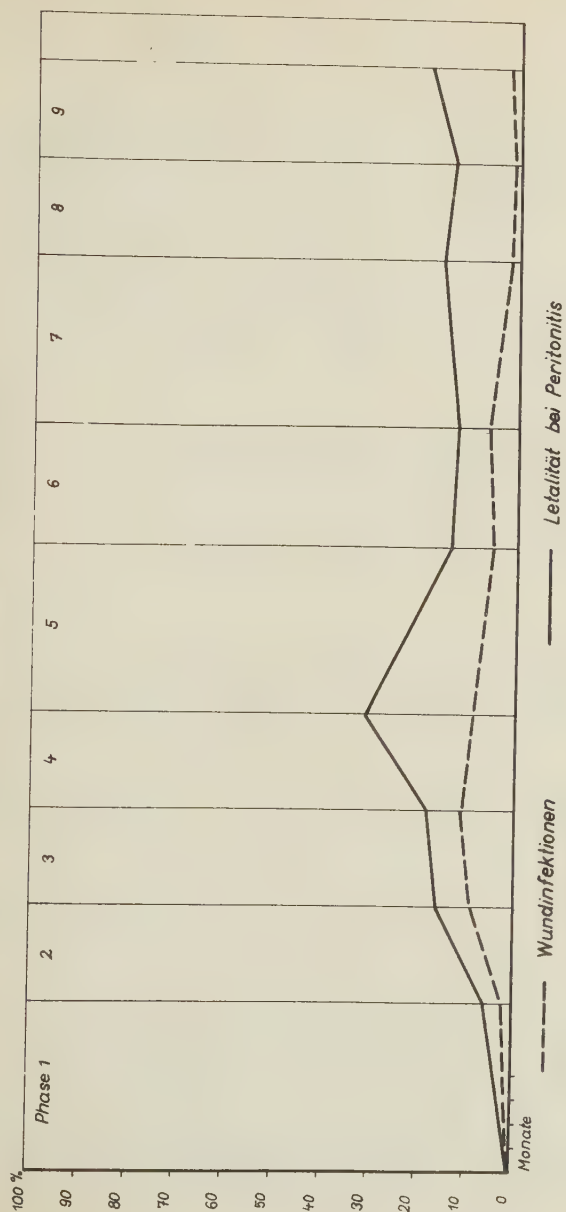
- a) Bei der perakuten Verlaufsform zum Beispiel kann der durch Toxinämie ausgelöste Kreislaufkollaps klinisch als Lungenembolie oder Herzinfarkt imponieren.
- b) Andere Patienten mit postoperativem Kreislaufkollaps zeigen keine Durchfälle und bei der Obduktion keine gröberen Veränderungen der Darmwand.
- c) Beim Syndrom Cholériforme von JANBON haben die Patienten außer Kreislaufstörungen eine Darmparese mit Fieber, unklaren abdominellen Beschwerden, Durchfällen und zeigen eine Austrocknung.
- d) Der Verlauf kann auch ganz akut sein mit Darmparalyse und Kreislaufkollaps.

Pathologisch-anatomisch besteht bei dieser Verlaufsform eine pseudomembranöse, nekrotisierende Enterocolitis im Dick- und Dünndarm.

In anderen Fällen können die morphologischen Verhältnisse ganz unauffällig sein.

Gemeinsam ist allen diesen Fällen, daß im Rachenraum und Stuhl der Patienten Staphylococcen-Stämme mit gleichem Antibiotica-Resistenz-Bild gefunden werden. Wie schon erwähnt, wird aus diesem Grund auf der chirurgischen Abteilung am Krankenhaus re. d. Isar bei den Patienten prae- und postoperativ, spätestens bei Gabe eines Breitspectrum-Antibioticums eine bakteriologische Untersuchung des Nasen-Rachen-Raums vorgenommen. Ein positives Ergebnis

Klinische Ergebnisse einer 9-phasigen gezielten Antibiotikaregie



zeigt, ob eine Staphylococceninfektion vorliegt und welches wirksame Antibioticum notfalls eingesetzt werden kann. Die Staphylococcenenteritis tritt erfahrungsgemäß nicht vor dem 3. postoperativen Tag auf. Unter Antibioticagaben ist immer mit einer Superinfektion durch resistente Staphylococcen zu rechnen. Deshalb sollte, wie schon betont wurde, eine zurückhaltende und gesteuerte Antibioticaanwendung betrieben werden, um einer Zunahme von resistenten Hauskeimen vorzubeugen, da man bei Superinfektion mit solchen Keimen einer schwierigen Situation gegenübersteht. Denn nur eine Frühtherapie hat bei Staphylococcenenteritis Aussicht auf Erfolg. So erweist sich eine sinnvolle Antibioticaregie als sehr günstig, da man dabei vom Routineantibioticum auf ein Notfallantibioticum umstellen kann und nur dieser sofortige Wechsel kann die ungünstige Prognose bessern. Zur Unterstützung der Chemotherapie werden Tierkohle zur Toxinabsorption, Vitamine, Antihistaminica, Nebennierenpräparate, Gamma-globuline und antitoxisches Staphylococcen-Serum verabreicht, ebenso Periston N.

Resistenzlage der Staphylococcen gegen Antibiotica am Ende der jeweiligen Phasen der Antibioticaregie.
(Nasen- und Rachenabstriche der Patienten auf den Wachstationen).

Ausgangswerte	(Chloramph)						
	Pen	Str.	Leuko	Tetra	Ery	Ol	Ka
1957	37%		1%	33%	0%		0
<u>Ende d. 1.Ph. Apr. 1958</u> Sigmam.	34,0%	40,0%	2,0%	33,0%	11,0%	0,9%	0
<u>Ende d. 2.Ph. Aug. 1958</u> Pen.-Strpto.	39,6%	30,0%	4,9%	26,9%	17,0%	15,1%	0
<u>Ende d. 3.Ph. Jan. 1959</u> Pe-Strept., Sigm.Chloram. Tetracycline, Erythrom.	88,8%	82,2%	0%	53,3%	73,3%	73,3%	0
<u>Ende d. 4.Ph. Mai 1959</u> Pe-Strept., Chloramph.	55,5%	34,9%	28,5%	30,1%	3,1%	0%	0
<u>Sept. 59</u>	75%	75%	10%	60%	50%	50%	0
zwischenzeitl. Kontrl.							
<u>Dez. 59</u>	67,5%	64,8%	16,2%	67,5%	62,1%	62,1%	0
zwischenzeitl. Kontrl.							
<u>Ende d. 5.Ph. Febr. 1960</u> Ol., Sigmam.	60%	58%	13%	60%	52%	54%	0

<u>Ende d. 6.Ph. Juni 1960</u> Chloramph.	57,1%	42,8%	20%	37,1%	31,4%	28,5%	0
<u>Nov.1960</u> zwischenzeitl. Kontrl. Terrav., Ol.	65,7%	45,7%	28,5%	45,7%	5,7%	0%	0
<u>Ende d. 7.Ph. Febr.1961</u> Terravenös, Ol.	65,3%	46,1%	26,9%	46,1%	0%	0%	0
<u>Ende d. 8.Ph. Aug.1961</u> Ol., Chloramph.	50%	50%	43,7%	50%	37,4%	37,4%	0
<u>Ende d. 9.Ph. Okt.1962</u> Sigma., Ol.	62,2%	51,4%	40,6%	51,4%	43,2%	40,6%	0
<u>Ende d.10.Ph. Dez.1962</u>	48%	8%	41%		22%		0

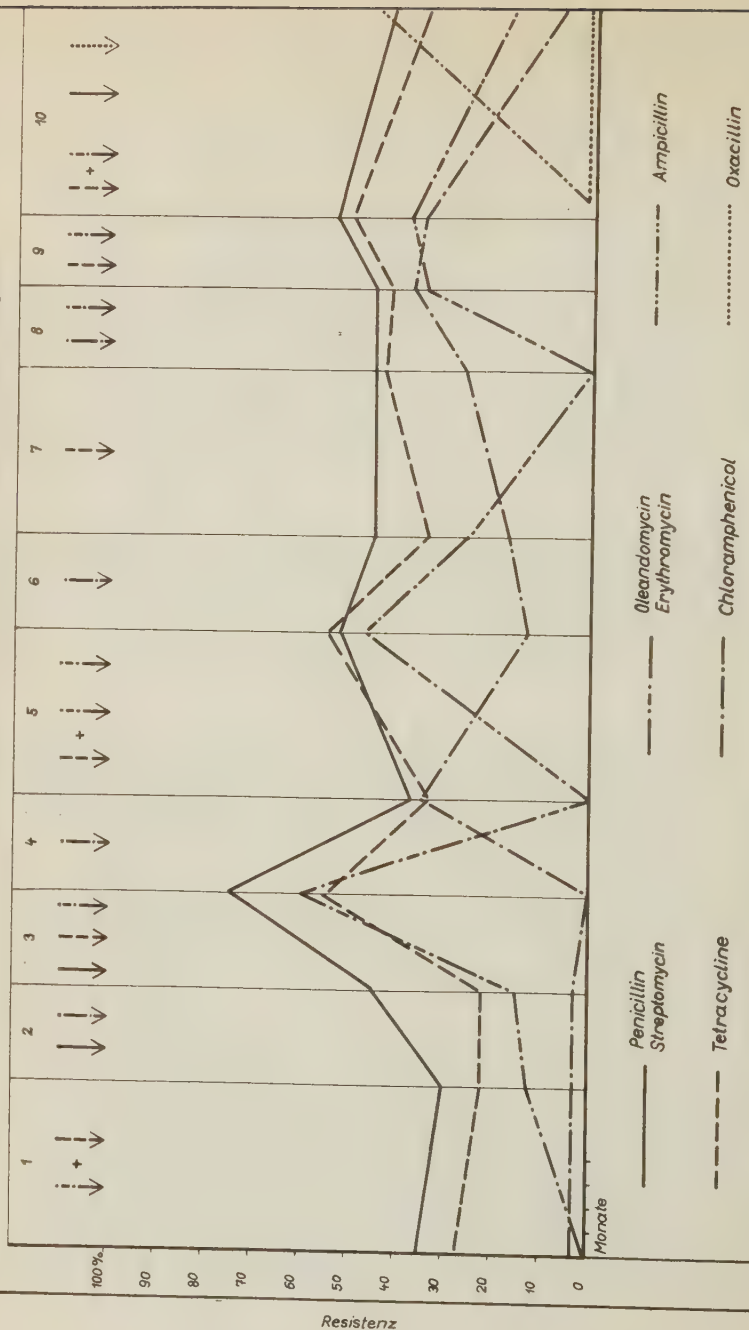
Die bakteriellen Ergebnisse der Antibioticaregie zeigen, daß sich beim Penicillin im Verlauf von 10 Phasen keine wesentliche Änderung im Sinne einer besseren Resistenzlage nachweisen läßt und daß durch die langzeitige Ausschaltung dieses Antibioticums keine Zunahme der Empfindlichkeit erreicht wurde, wohl aber nach längerer Verwendung eine Zunahme der Resistenz nachgewiesen werden kann.

Daß die Penicillin-Resistenz nicht wesentlich abgenommen hat, obwohl auch in seiner Klinik zeitweise kein Penicillin verwandt wurde, führt ROEMER darauf zurück, daß ein gleichmäßiger Zugang von penicillinresistenten Stämmen von außen in die Klinik stattfindet. In der Allgemeinpraxis sind Penicillin und Penicillin-Kombinationen die gebräuchlichsten Antibiotica.

Ähnliche Verhältnisse wie beim Penicillin finden sich beim Streptomycin. Auch hier führte die langphasige Ausschaltung nicht zu einer Wiederkehr der Empfindlichkeit der Erreger; im Gegenteil, die Resistenz nahm parallel zum Penicillin in gleicher Stärke zu.

Da in der Chirurgie häufig Mischinfektionen vorliegen, wurde von vorneherein mit dem Vorhandensein von resistenten Erregern gerechnet; deshalb wurde schon bald dazu übergegangen ausschließlich Breitspectrumantibiotica, also Tetracyclin und Chloramphenicol zu verwenden. Auch hier zeigt sich eine langsame Zunahme der Resistenz sowohl des Tetracyclin, das in Form des Sigmamycin, also in Kombination mit dem Oleandomycin verwendet wurde und des Chloramphenicol. Die Zunahme der Resistenzen zeigte sich klinisch in einer Zunahme der Wundinfektionen und der durch Staphylococcen verursachten Enterocolitis.

Verhalten der Staphylokokkenresistenz während einer 5 1/2 - jährigen Beobachtungszeit



4122 antibiotisch behandelte Fälle. 10 Phasen einer gezielten Antibiotikaregie

Die Resistenzzunahme ist also meistens schon klinisch zu beobachten. Zeigte sich ein starker Anstieg der Staphylococcusresistenz gegen das verwendete Antibioticum bei der bakteriologischen Kontrolluntersuchung, so wurde auf das nächste Breitspectrum-Antibioticum, also von Sigmamycin auf Chloramphenicol und umgekehrt gewechselt. Es zeigte sich nun eine geringe Abnahme der Resistenz des ausgeschalteten Antibioticums, während das verwendete Antibioticum eine Zunahme der Resistenz zeigte.

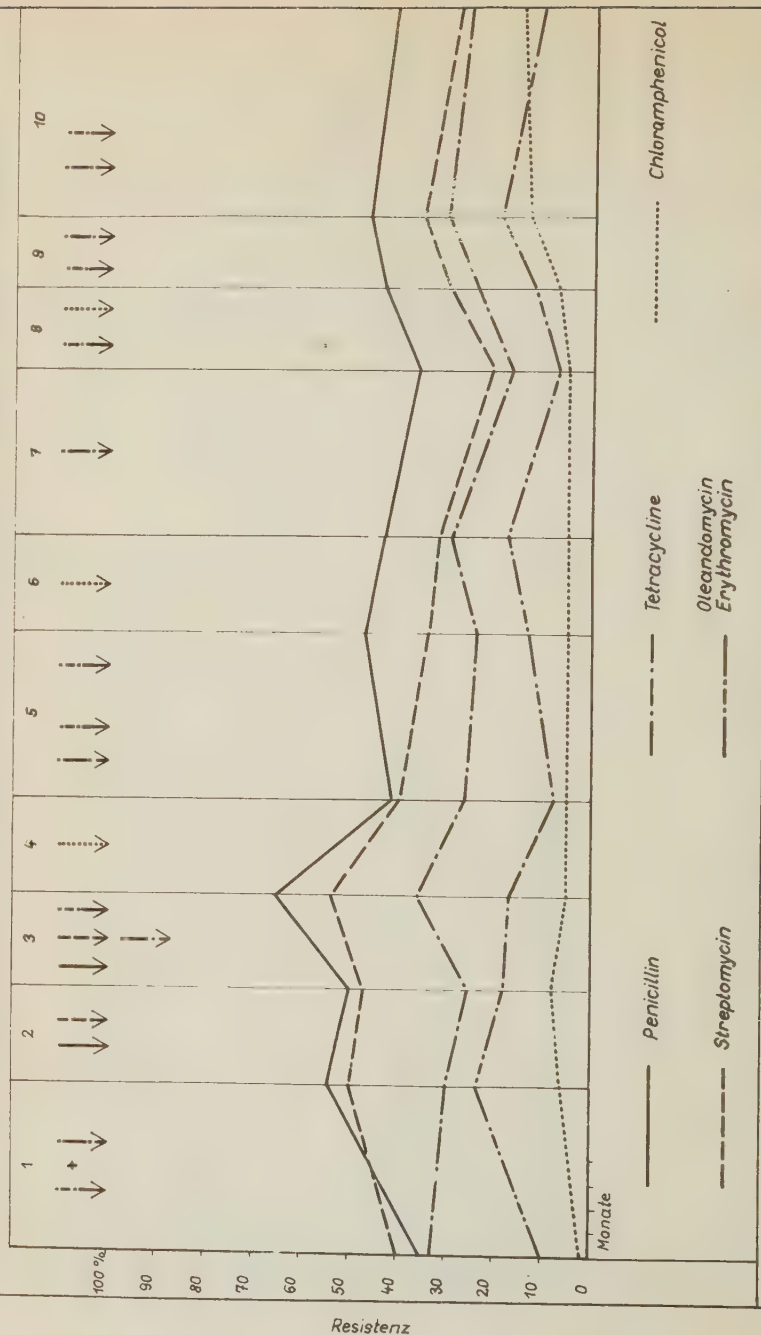
Es konnte auch bei Tetracyclin und Chloramphenicol festgestellt werden, daß sich eine langsam zunehmende Resistenz gegen beide Antibiotica entwickelte, die schließlich sehr hohe Werte annahm.

Resistenzlage der Staphylococcen am Ende der jeweiligen Phasen von August 1957 bis Dezember 1962.

Zahl der Wundabstriche :	3723					
Staphylococcenbefall bei:	1548	= 41 %				
	Pen	Strepto	Tetra	Oleando u. Ery	Chloram	
August 1957	35 %	40 %	33 %	10 %	2 %	
1. Phase	54 %	50 %	30 %	24 %	6 %	
2. Phase	50 %	47 %	26 %	18 %	8 %	
3. Phase	65 %	54 %	36 %	17 %	5 %	
4. Phase	41 %	40 %	26 %	8 %	9 %	
5. Phase	47 %	34 %	24 %	13 %	5 %	
6. Phase	43 %	32 %	29 %	17 %	5 %	
7. Phase	36 %	21 %	17 %	7 %	5 %	
8. Phase	43 %	30 %	24 %	12 %	7 %	
9. Phase	46 %	35 %	30 %	19 %	13 %	
10. Phase	41 %	28 %	26 %	11 %	15 %	
Binotal 2,7 % , Baycillin 4,5 %.						

Erstaunlich ist das Absinken der Antibiotica-Resistenz beim Erythromycin und Oleandomycin nach der 4. Phase. Während sich in der Phase, in der das Erythromycin beziehungsweise Oleandomycin verwendet wurden, eine stärkere Resistenz gegen dieses Antibioticum einstellte (von 31,4 und 28,5 %), zeigte

Verhalten der Staphylokokkenresistenz während einer 5 1/2-jährigen Beobachtungszeit



3723 Wundabstriche . 10 Phasen einer gezielten Antibiotikaregie

sich bei der Kontrolluntersuchung eine Abnahme der Staphylococcen-Resistenz bis auf 0 %, also nach längerem Absetzen des Oleandomycin konnten am Schluß der 7. Phase bei den Nasen- und Rachen-Untersuchungen wieder gegen Oleandomycin empfindliche Stämme bei sämtlichen getesteten Stämmen nachgewiesen werden, so daß dieses Antibioticum natürlich erneut zum Einsatz kam.

Die Dauer der einzelnen Phasen der Antibioticaregie richtete sich, wie schon erwähnt, nach der Resistenzlage der Patienten auf den beiden Wachstationen und den Wundabstrichen, klinisch nach der Zunahme der Wundinfektionen und dem Auftreten von Staphylococcenenteritiden und sonstigen Komplikationen. Von den 65 - 75 Patienten der beiden Wachstationen, auf denen Frischoperierte nach größeren Eingriffen betreut werden, waren in den letzten 2 Jahren durchschnittlich $\frac{2}{3}$ von den Patienten, von dem ärztlichen und Pflegepersonal etwa $\frac{1}{3}$ Träger von Staphylococcen im Nasen-Rachen-Raum. Die Resistenzbestimmung wurde in allen Fällen nach der halbquantitativen Plättchenmethode durchgeführt.

Am Ende der 4. Phase der Antibioticaregie, in der vier Monate hauptsächlich das Chloramphenicol und an zweiter Stelle das Cobiotic (Kombination von Penicillin und Streptomycin) zur antibiotischen Behandlung der Patienten eingesetzt wurde, ergaben die bakteriologischen Untersuchungen der Nasen-Rachen-Abstriche der Patienten eine verhältnismäßig günstige Resistenzlage, besonders in Bezug auf das Erythromycin und das Oleandomycin.

In der 9. Phase wurde wieder das Sigmamycin als erstes Präparat eingesetzt. Bei der letzten bakteriologischen Untersuchung der Nasen-Rachen-Abstriche auf den beiden Wachstationen fanden sich mehrfach Staphylococcenstämmen, die gegen alle getesteten Antibiotica mit Ausnahme des Kanamycin resistent waren, und es hat sich erfreulicherweise gezeigt, daß Kanamycin eine hohe antibiotische Aktivität gegen mehrfach resistente Staphylococcen besitzt. Gleichzeitig muß der einschränkende Hinweis gemacht werden, daß Kanamycin kein Breitbandantibioticum ist und nur zu speziellem Einsatz kommen darf. Kanamycin ist dem Streptomycin verwandt und dem Lokalantibioticum Neomycin ähnlich, aber nicht so toxisch. Es kann intravenös im Dauertropf oder intramuskulär angewandt werden. Eine perorale Verabreichung ist unwirksam, da es im Magen-Darm-Trakt nicht genügend resorbiert wird. Normalerweise werden Kanamycin-Dosen von 1 g pro die in Form einer einmaligen Injektion oder $2 \times 0,5$ g verabreicht; bei höheren Tagesdosen als 1 g ist erhöhte Aufmerksamkeit am Platz, da es zu latenten Nierenschädigungen und einer Schädigung des achten Hirnnerven - allerdings wohl erst bei einer Gesamtdosis von 40 g - kommen kann (SCHERER).

Diese oben angeführten Stämme, die gegen alle getesteten Antibiotica außer Kanamycin resistent waren, fanden sich auch im Nasen-Rachen-Raum bei einzelnen Personen des Pflegepersonals sowie auf den Matratzen einiger Betten auf den Wachstationen. Es wurden zur Beseitigung dieser Staphylococcenstämmen entsprechende Maßnahmen mit Raumesinfektion usw. getroffen. Im großen und ganzen kann man bei diesen Staphylococcenstämmen beobachten, daß die Resistenz in der Reihenfolge Penicillin - Streptomycin - Erythromycin - Oleandomycin - Tetracyclin - Leukomycin - Kanamycin - und jetzt das neue Bayer-Präparat Stapenor verläuft; wenn also zum Beispiel gegen Tetracyclin oder Leukomycin Resistenzen vorliegen, sind die Bakterien auch gegen Oleandomycin und Erythromycin resistent.

Abschließend ist noch zu bemerken, daß bei Wundabstrichen der Patienten in der Nothilfe, die ja gewöhnlich nur einmal das Krankenhaus aufsuchen, fast stets gegen alle Antibiotica empfindliche Staphylococcen gefunden wurden. Da sich die Resistenzlage bei der Krankenhausaufnahme schon nach einigen Tagen ändert, gibt es am Vorliegen von Hospitalkeimen wohl keinen Zweifel; dazu sei folgende Tabelle angeführt:

1. Aufnahmebefund:

Untersucht: 594 Patienten

Träger von *Staphylococcus pyogenes aureus*:

In Nase	14 %
In Rachen	6 %
In Nase und Rachen gleichzeitig	4 %
Gesamt	<u>24 %</u>

Gegen 3 oder mehr Antibiotica resistent:

= 4 % der Untersuchten

= 18 % der Staphylococcenträger

2. Entlassungsbefund:

Untersucht: 314 Patienten

Träger von *Staphylococcus pyogenes aureus*:

In Nase	21 %
In Rachen	10 %
In Nase und Rachen gleichzeitig	5 %
Gesamt	<u>36 %</u>

Gegen 3 oder mehr Antibiotica resistent:

= 13 % der Untersuchten

= 40 % der Staphylococcenträger

Bei der Entlassung war der Prozentsatz der Staphylococcen-Träger auf 36 % angestiegen; 40 % dieser Stämme waren mehrfach resistent. Es ist also nicht nur zu einer Vermehrung der Keimträger an sich gekommen, sondern auch zu einer Zunahme der Zahl der mehrfach resistenten Stämme um mehr als das Doppelte.

Der Staphylococcehospitalismus stellt also nach wie vor ein ungelöstes Problem dar. Im Krankenhaus sind eben die Bedingungen für Selektion und Übertragung solcher Stämme häufig besonders günstig, so daß sie in dieser Umgebung einen oft erschreckend hohen Prozentsatz erreichen können, während sie in der Praxis bisher noch erheblich seltener angetroffen werden.

Außerhalb der Krankenhäuser, also in antibioticafreier Umgebung, scheint nämlich der Anteil resistenter Staphylococcen relativ rasch wieder zurückzugehen.

An Hand der oben angeführten Ergebnisse seien folgende Gesichtspunkte noch einmal zusammenfassend hervorgehoben:

DISKUSSION

- 1.) Jede überflüssige Antibiotica-Anwendung ist zu vermeiden, da sie unnötigerweise die Resistenzgefahr vergrößert. Wird die Anwendung von Antibiotica erforderlich, so soll sie zielbewußt und in ausreichend hohen Dosen erfolgen. Zu empfehlen ist die Verwendung einiger weniger Antibiotica oder einer Antibiotica-Kombination, wobei sich die langphasige, gezielte Antibioticaregie nach den Erfahrungen an einem Krankengut von 4122 antibiotisch behandelten Patienten in jeder Weise bewährt hat. Der Erfolg dieser Therapie wird bewiesen durch die guten klinischen Ergebnisse, die sich besonders deutlich in der Abnahme und schließlich im verschwindend geringen Auftreten von Wundinfektionen (0,8 und 1,6 % in der 8. und 9. Phase) zeigen, ebenso in der Abnahme der postoperativen Enterocolitis; in der 9. Phase traten insgesamt nur zwei Fälle auf, die allerdings tödlich verliefen. Beide Fälle waren am Ende der Phase nach achtmonatiger Anwendung von Sigmamycin und Oleandomycin zu verzeichnen, dabei handelte es sich in dem einen Fall um eine Darmperforation mit Peritonitis.

Auch die Letalität bei Peritonitis hatte im Verlauf der letzten Phasen der Antibioticaregie zusehens abgenommen, war allerdings in der letzten Phase wieder etwas angestiegen, wobei erwähnt werden soll, daß es sich dabei durchwegs um Fälle von perforiertem Magenulcus oder -carcinom, perforierte Appendicitiden und eine perforierte Gallenblase handelte, die länger zurücklagen und bereits eine allgemeine Peritonitis aufwiesen.

Gleichzeitig wird der Beweis erbracht, daß man zumindest auf einer chirurgischen Abteilung auf einige Antibiotica eine Zeitlang vollständig verzichten kann (MAURER, LECHNER); es sei jedoch einschränkend gesagt, daß die Bedingungen auf einer internen oder pädiatrischen Abteilung mit ihren anders gelagerten Indikationen (Endocarditis, Scharlach etc.) andere sind.

Von der Ausschaltung bestimmter Antibiotica erhoffte man sich eine teilweise Rückkehr der Sensibilität der nicht verwendeten Antibiotica. Beim Penicillin hat sich diese Hoffnung nicht erfüllt, da die Resistenz der Staphylococci gegen ein Breitspectrum-Antibioticum meistens mit einer Penicillin-Resistenz verbunden ist.

- 2.) Die Anwendung von Antibiotica-Kombinationen wird deshalb empfohlen, weil man glaubt, daß ihr ein wirkungssteigernder Effekt zukommt, und weil sie durch verschiedene Angriffspunkte am Erreger resistenzverzögernde Eigenschaften hat (HEILMEYER, WURM, WALTER). Eine Bestätigung dafür ist die Abnahme der Tetracyclin-Resistenz in Phase 1 bis 2 von 33 auf 26,9%, der nur geringe Anstieg der Oleandomycin-Resistenz von 0,9 % bis 15 % und das Auftreten von resistenten Staphylococci nur in 0,97 % von 824 allgemein-chirurgischen Fällen innerhalb von 10 Monaten (Phase 1).

Eine interessante Bestätigung ist die Mitteilung von KNÖRR, der nach dreijähriger vorzugsweiser Oleandomycin-Tetracyclin-Behandlung eine Resistenzquote von circa 20 % gegenüber dieser Kombination feststellte.

Toxische Nebenwirkungen wurden bei der Kombination Tetracyclin-Oleandomycin-Sigmamycin, die in 3 Phasen verwendet wurde, nicht festgestellt. An sonstigen Nebenwirkungen waren in einigen Fällen ein allergisches Hautexanthem und gastroenteritische Erscheinungen zu beobachten.

- 3.) Empfehlenswert ist der Wechsel bestimmter Antibiotica abhängig von den bakteriologischen Untersuchungen. So tritt auch WIEDEMANN für eine alternierende Chemotherapie mit verschiedenen spezifisch wirksamen Mitteln als "Schaufeltherapie" vor allem bei Tuberkulose und anderen chronischen Infektionen ein. Je länger dabei die einzelnen Phasen ausgedehnt werden können, desto besser ist die Aussicht auf die Rückkehr der Sensibilität gegenüber den ausgeschalteten Antibiotica. Sobald die Resistenzentwicklung gegen das jeweils verwendete Antibioticum zunimmt, was sich schon klinisch in der Zunahme der Wundinfektionen, Enterocolitis und schweren septischen Krankheitsbildern zeigt, sollte dieses Antibioticum nicht länger gegeben, sondern auf ein anderes übergewechselt werden.

- 4.) Noch einmal erwähnt sei die ständige bakteriologische Kontrolle der Ärzte und des Pflegepersonals und die enge Zusammenarbeit mit dem Bakteriologischen Institut; eine weitere Verbesserung der Diagnostik resistenter Staphylococcenstämme ist die Phagentypisierung, die jedoch bisher noch nicht routinemäßig durchgeführt werden kann.

ZUSAMMENFASSUNG

Das Problem des Hospitalismus und der resistenten Staphylococcen kann also nach den vorangegangenen Ausführungen nur durch Kombination aller geschilderten Maßnahmen gelöst werden, wenn also alle Grundsätze der strikten Asepsis und einwandfreien Krankenhaushygiene eingehalten werden, wenn weiterhin eine enge Zusammenarbeit zwischen Kliniker und Bakteriologen und dadurch die frühzeitige bakteriologische Diagnose und wirkungsvolle antimicrobielle Behandlung möglich ist. Sie soll mit einem besonders geeigneten und richtig dosierten Antibioticum durchgeführt werden in Form der empfohlenen Antibioticaregie nach dem Prinzip der langphasigen Ausschaltung bestimmter Antibiotica und ihre Beschränkung auf eine geringe Zahl.

Nur durch einen Wechsel der Antibiotica-Therapie oder durch neue Antibiotica kann ebensowenig eine Besserung erreicht werden wie durch alleinige hygienische Maßnahmen unter Vernachlässigung strenger Richtlinien für die Antibiotica-Therapie.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr.med.Georg MAURER, Direktor des Städt. Krankenhauses rechts der Isar und Chefarzt der chirurgischen Abteilung für die bereitwillige Überlassung des Themas dieser Arbeit meinen aufrichtigen Dank aussprechen.

Ebenso gilt mein besonderer Dank Herrn Oberarzt Dr. med. Fritz LECHNER, chirurgische Abteilung des Krankenhauses rechts der Isar, für die Anleitung und hilfreiche Unterstützung während der Durchführung der Arbeit.

Herrn Prof.Dr.med., Dr.med.h.c.Rudolf ZENKER, Direktor der chirurgischen Universitätsklinik München bin ich für die freundliche Übernahme der Durchsicht zu besonderem Dank verpflichtet.

LITERATURVERZEICHNIS

- ANDINA, F: Über moderne Infektionsbekämpfung in der Chirurgie.
Schweiz. med. Wschr. 1956, 529.
- Arzneimittel-Forschung: Propicillin-Baycillin, Sonderdruck aus "Drug Research"
12, 751-781 (1962).
- Arzneimittel-Forschung: Halbsynthetische Penicilline, Sonderdruck aus
"Drug Research" 12, 733-750 (1962).
- Arzneimittel-Forschung: Ampicillin-Binotal, Sonderdruck aus "Drug Research",
12, 791-807 (1962).
- BARBER, M: Staphylococcae-Infection in Hospitals. Antib. et Chemo-
ther., 8, (1959).
- BARBER, M. und J. BARSTON:
Study of use of antimicrobial agents in community hospi-
tal. New England J. Med. 251, 659 (1954).
- BAUER: Staphylococcae-Sensibilität. Fortschritte d. Medizin,
22 (1961).
- BERKER, F. und J. H. WAPP:
Resistenzprobleme im Krankenhaus. Dtsch. med. Wschr.
(1953) 470.
- BERNETT, P.: Staphylococcae-enteritis. Chir. Praxis, 6, 463-465, (1962).
- BLOWERS, R., G. A. MASON, K. R. WALLAN und M. WALTER:
Control of woundinfections in thoracic surgery emit.
Lancet 1955 II, 786.
- BØE, J.: T. norske Laegeforen, 79, 455-459 (1959)
Ref. J. Amer. med. Ass. 170, 131/2235 (1959).
- BONTHNER, M., H. KARTE und H. SCHÜNEMANN:
Zur Frage des Hospitalismus im Kinderheim. Die med.
Welt, 14, 757, (1962).
- BRODIE, J., M. R. KERR und J. SOMMERVILLE:
Hospital staphylococcus; comparison of nasal and faecal
carrier states.
Lancet 1956 I, 19.

- CORRIDAN, M.: Antibiotic resistant staphylococcal pseudomembranous enteritis. J. Clin. Path. 9, 131, (1956).
- CRAMER, R. und E.ROSSE:
Helvet. paediatr. acta 8, 6 (1953).
- CRONE-MÜNZEBROCK, A. und KORTH, W.:
Staphylococcalresistenz und ihre Bekämpfung.
Chirurg 28, 12, 534-538, (1957).
- DEARING, W.H., und F.R.HEILMANN:
Micrococcic (staphylococcic) enteritis as a complication of antibiotic therapy: In response to erythromycin. Proc. Stapf. Meet. Mayollin. 28, 121 (1956).
- EYER, H., G.LINZENMEIER, W.v.SCHRADER:
Zbl. Bakt. I, 0 169, (1957).
- EYER, H.: Über Hospitalismus und seine Bekämpfung.
Münch. med. Wschr. 100, 1684 (1958).
- FAIRLIE, Ch.W., und R.E.KENDALL:
Tödliche Staphylococcalenteritis nach Penicillin- und Streptomycin-Therapie. J. Amer. Med. Assoc. 153, 90 (1953).
- FOWEER, B.J.: Postoperative staphylococcal enterocolitis during as a post-operative complication. Gastroenterology 29, 391, (1955).
- GRÜN, L.: Z. Hyg. 144 (1957), S. 228
- GRÜN, L.: Über die additive Wirkung von ultravioletten Strahlen und Triäthylenglykol bei der Luftdesinfektion. Dtsch. med. Wschr. 1956, 1217. Allgemeines über Hospitalismus und seine Bekämpfung. Med. Klinik 1961, 40, S. 1714.
- GSELL, O. und F.KESSELRING:
Letale Staphylococcalenteritis nach Achromycin. Dtsch. med. Wschr. 1955, 1218. Antibiotica et Chemotherapia 2, 1 - 33 (1955).
- HALL, W.H.: Resistenz von Staphylococcal gegenüber Antibiotica. Mod. Med., 29, H. 1, 87, (1961).
- HACKL, H.: Untersuchungen über Hospitalinfektionen. Die med. Welt 1962, 20, S. 1144.

- HEILMANN, F.R.: Staphylococcic enteritis following antibiotic therapy. Antibiotic Med. 1, 183 (1955).
- HEILMEYER, L.: Lehrbuch der inneren Medizin 1961, 36 ff. 2. Auflage, Springer-Verlag.
- HOWE, C.W.: Postoperative woundinfections due to staphylococcus aureus. New England J. Med. 251, 411 (1954).
- IRMER, W.: Hospitalismus auf der chirurgischen Station. Med. Klinik, 40, 1714 (1961).
- JACOBY, J.C.ZIEGLER, C.R.MACPHERSON, J.GARVIS: Anesth. and Analges. 39, 75-80, (1960).
- JANBON, M.: Staphylococccenteritiden, als Komplikation bei Behandlung mit Antibiotica. Presse med. Paris 29, 614, (1954).
- KIKUTH, W.: Hospitalismus - bakteriologisches Referat. Sitzungsbericht der 74. Tagung der Dt. Ges. f. Chir. vom 24. - 27.4.57. Langenbecks Archiv, 287 (1957).
- KIRBY, W.M.M. und J.J.AHERN: Die Veränderlichkeit der Resistenz von Staphylococccen gegen Antibiotica. Antibiotica and Chemother. 3, 831, (1953).
- KLIEWE, H. und J. ALBRECHT: Der Chirurg, 29, 5, (1958).
- KLIEWE, H. und J. ALBRECHT: Infektionsprophylaxe auf geburtshilflichen und Säuglingsstationen. Münch. med. Wschr. 1956, 1645.
- KNOTHE, H.: Die Bedeutung hoher Antibioticadosierung bei Staph.-Infektionen. Antibiotica und Chemotherapia, 8, S.293-296, (1959).
- KNÖRR, K.: Hospitalismus aus geburtshilflich-gynäkologischer Sicht. Med. Klinik, 40, 1714, (1961).
- KNÖRR, K. und A.WALLNER: Möglichkeiten zur Bekämpfung des Staphylococccen-Hospitalismus. Dtsch.med.Wschr., 82, 1473, (1957).
- KUNZ, H.: Neue Formen von Hospitalismus und ihre Bekämpfung. Sitzungsbericht der 74. Tagung der Dt.Ges.f.Chir.

24. bis 27.4.1957. Langenbecks Archiv 287 (1957).
- LAMMERS, Th.: Über Hospitalismus und seine Bekämpfung,
Münchn. Med. Wschr., 44 (1681-1689) 1958.
- LECHNER, F.: Ergebnisse der Schaukelmedikation (Antibioticaregie).
Antibiotica et Chemotherapie, Vol 8, 297-301, (1960).
- LEVIN, M.N.: Staphylococcal hospital infections. New England J. Med.,
256, 155, (1957).
- LINZENMEIER, G.: Resistenzbestimmung und antibakterielle Chemotherapie.
Ärztl. Mitteilungen, 17, 968 ff. (1963).
- LINZENMEIER, G. und P. ZEIT:
Staph.-infektionen in einer Kinderklinik während der zeit-
weiligen Umstellung auf ein einziges Antibioticum.
Med. Klin. 54, 47-52, (1959).
- LOH, W.P. und R.B. STREET:
Study of use of antimicrobial agents in community hospital.
New England J. Med. 251, 659, (1954).
- MARGET, W. und H. RICHARZ:
Über Staphylococcen-Infektionen im Kindesalter und deren
Behandlung. Dtsch. med. Wschr. 1955, 725.
- MARGET, W.: Antibiotica und Staphylococcen-Hospitalismus. Die Medizin.
Welt, 34, S. 1683, (1961).
Die Krankenhaus-Staphylococcen. Beiheft 2. Archiv für
Kinderheilkunde, 43, (1961).
- MAURER, G.: Maßnahme zur Einschränkung des Staphylococcen-Hospitalis-
mus. Sonderdruck aus Langenbecks Archiv u. Dtsch. Zeit-
schrift f. Chirurgie, 287, (1957).
- MAURER, G. und F. LECHNER:
Über Hospitalismus und seine Bekämpfung.
Münchner Med. Wschr., 44, 1681-1689, (1958).
- MAURER, G.: Struggle against Staphylococcal Hospitalism with particular
respect to a longtermed Medication with several Antibiotics.
- MÜLLER, F.: Staphylococcen-Enteritis (Syndrome Cholériforme), eine
Komplikation der antitoxischen Therapie. Dtsch. med.
Wschr. 1956, 1810.

- MURRAY, N.L.: Staphylococcal hospital infections. New England J. Med. 256 (4), 155, (1954).
- Münchener Medizinische Wochenschrift: Über Hospitalismus und seine Bekämpfung. 44 (1681 - 1689), 1958.
- OEHRING, H., G. FUNK:
Vergleichende Untersuchungen zur Toxinbildung von sensiblen und resistenten pyogenen Staphylococcen. Arch. Hyg. (Berl.) 145, (1961) 376.
- RENTSCHNIK, P.: Antibiotica et Chemotherapie 1 (1954).
- ROEMER, H.: Bedeutung und Bekämpfung der hämolysierenden Staphylococcen. Antibiotica et Chemotherapia 8, S. 276-283, (1959).
- ROUNTREE, Ph.M. und E.F. THOMSON:
Incidence of penicillin-resistant and streptomycin-resistant staphylococci in a hospital-Lancet 1949 II, 501.
- SEELIGER, H.P.R.: Epidemiologie der Staphylococceninfektion im Krankenhaus. Antibiotica et Chemotherapia, 8, (1959).
- SCHERER, H.: Beitrag zur Kanamycin-Anwendung in der Chir. Med. Klinik, 39, 1654-56, (1962).
- STEHR, K.: Morphologische und funktionelle Untersuchungen zur Antibioticaresistenz. Fortschritte der Medizin. Medizinische Habilitationen, 1, (1963).
- GENN, A. und P. LUNDGAARD-HANSEN:
Zum Problem der Staphylococcenenteritiden nach Antibioticaabreichung. Helv. Med. Acta 23, 1, (1956).
- SCHLOSSBERGER, H. und K. LIEBERMEISTER:
Dtsch. med. Wschr. 79, 662, (1954).
- WALTER, A.M. und L. HEILMEYER:
Antibiotica-Fibel, Stuttgart 1954.
- WARNECKE, B. und H.H. WERNICKE:
Zur Bakteriologie und Epidemiologie der resistenten Staphylococcen. Münch. med. Wschr. 1956, 1274.

WASIELEWSKI, E.V.:

Möglichkeiten und Grenzen der Luftdesinfektion bei der Verhütung der Keimverschleppung und bei der Prophylaxe des Hospitalismus. Med. Klinik, 40, S. 1714, (1961).

WIEDEMANN, O.: Das Resistenzproblem bei der Therapie bakterieller Infektionen in klinisch-bakteriologischer Hinsicht. Der Internist, 2, (s. 64-70), 1960.

WISE, R., C.CRANNY und W.W.SPINK:

Epidemiologic studies on antibiotic-resistant strains of micrococcus pyogenes. Amer. J. Med. 20, 176, (1956).

ZENKER, R.:

Wandlungen der Grundlagen operativen Handelns, 100, S. 28, (1958), Münch. med. Wschr.

LEBENS LAUF

Am 7. September 1939 wurde ich, Brunhilde Franz in Temeswar/Rumänien als Tochter des praktischen Arztes Dr. Josef Franz und seiner Ehefrau Maria, geb. Walter geboren.

Nach vierjährigem Volksschulbesuch in Prienbach/Inn besuchte ich von 1949 bis 1955 die Oberrealschule in Simbach/Inn und bis 1958 das Max-Josef-Stift in München, wo ich im Juli 1958 die Reifeprüfung ablegte.

Zum Wintersemester 1958/59 immatriculierte ich mich an der Ludwig-Maximilian-Universität in München und studierte dort elf Semester Medizin. Im Februar 1961 bestand ich das Physikum und im Juni 1964 das medizinische Staatsexamen.

